

Untersuchungen zur
Suppressionswirkung der Glukokortikoide
auf spermagglutinierende Antikörper

Johannes Hain

1975

Aus der Dermatologischen und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. C. Braun-Falco

UNTERSUCHUNGEN ZUR SUPPRESSIONSWIRKUNG DER GLUKOKORTIKOIDE
AUF SPERMAGGLUTINIERENDE ANTIKÖRPER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Hain

aus

Stuttgart

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco
Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Petzoldt
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.1975

Meinen Eltern

Untersuchungen zur Suppressionswirkung der Glukokortikoide auf spermagglutinierende Antikörper

Vorwort

- A. Literaturübersicht
 - I. Bildung spermagglutinierender Antikörper
 - 1) Spermagglutinierende Antikörper beim Mann
 - a) Vorkommen und Häufigkeit
 - b) Ursachen
 - c) Wirkung auf Spermatozoen
 - d) Bedeutung für die Fertilität
 - 2) Spermagglutinierende Antikörper bei der Frau
 - a) Vorkommen und Häufigkeit
 - b) Ursachen
 - c) Wirkung auf die Spermatozoen
 - d) Bedeutung für die Fertilität
 - II. Unterdrückung spermagglutinierender Antikörper
 - 1) Mögliche Ansatzpunkte
 - 2) Bisherige Erfahrungen
 - a) Beobachtungen beim Mann
 - b) Beobachtungen bei der Frau
- B. Eigene Untersuchungen: Die Suppressionswirkung der
Glukokortikoide auf spermagglutinierende Antikörper
 - I. Einleitung und Zielsetzung
 - II. Material und Methodik
 - III. Resultate
 - IV. Diskussion des Ergebnisses
 - V. Zusammenfassung
 - VI. Literaturverzeichnis

Vorwort

Spermagglutinierende Antikörper werden als Ursache einer immunologisch bedingten Infertilität seit längerer Zeit diskutiert. Therapieerfolge aber sind - von Einzelergebnissen abgesehen - bisher selten.

In jüngster Zeit wurde zur Behandlung immunologisch bedingter Infertilität eine Glukokortikoidtherapie vorgeschlagen. Grundlage dafür ist deren bekannte immunsuppressive Wirkung.

Die vorliegende Arbeit liefert zu den bisherigen Untersuchungen von Rümke (1959) und Bandhauer (1966) einen Beitrag anhand von Tierversuchen, die 1973 an der Dermatologischen Klinik der Universität München durchgeführt worden sind.

A. Literaturübersicht

I. Bildung spermagglutinierender Antikörper

Seit den Arbeiten von Landsteiner (1899) und Metchnikoff (1900) ist die Antigenität der Spermatozoen (und damit auch die Möglichkeit der Bildung von spermaspezifischen Antikörpern) bekannt. Weitere Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet erbrachten die Arbeiten von Tyler (1961), Katsh (1959), Fikentscher (1970), Rümke (1970) und Brannen (1974). Interessanterweise hat es sich gezeigt, daß die Antigenität der Spermatozoen erst ab einer bestimmten Entwicklungsstufe, frühestens nach der sekundären Spermatozytenstufe (Katsh, 1960) auftritt. Diese Tatsache ist eine Erklärung für das unphysiologische Auftreten spermaspezifischer Autoantikörper, und infolge der Diskrepanz zwischen dem frühen Abschluß der embryonalen Erkennungsphase und dem wesentlich späteren Reifungsabschluß der Spermatozoen im Sinne einer fehlenden Immuntoleranz zu verstehen.

1) Spermagglutinierende Antikörper beim Mann

a) Vorkommen und Häufigkeit

Die ersten exakten Daten über das Vorkommen spermagglutinierender Antikörper beim Mann stammen aus dem Jahr 1954. Rümke (48) berichtet zu diesem Zeitpunkt von zwei Fällen mit extremer Oligospermie, wobei Spermagglutinin-titer im Serum von 1:4096 bzw. 1:2048 gefunden wurden. Im selben Jahr stieß Wilson (Lit. bei 48) unabhängig davon auf drei Patienten, von denen zwei außer einer spontanen Spermagglutination normale klinische Ejakulatbefunde aufwiesen, während beim dritten Mann eine Oligospermie vorlag. Bei diesen Fällen von Wilson ließ sich entgegen der bisherigen Ansicht von den unspezifischen Ursachen einer Spontanagglutination auch im Blutserum ein agglutinierender Faktor nachweisen, der überdies von den Spermatozoen aus dem Serum absorbiert werden konnte. Daraus ergab sich das Postulat, daß die Agglutination von Sperma-autoantikörpern hervorgerufen sein müsse.

Einen erstaunlich hohen Prozentsatz positiver serologischer Reaktionen stellte 1961 Nakabayashi (Lit. bei 22) fest: Seine Untersuchungen an 368 infertilen Personen ergaben bei 18 % positive Spermagglutinintiter. 1964 untersuchten Phadke und Padukone (Lit. bei 48) insgesamt 75 Patienten (25 Patienten, bei denen aus Gründen der Familienplanung eine Ligatur der Vasa deferentia vorgenommen worden war, 25 Patienten mit obstruktiver Azoospermie und 25 Männer, bei denen ein früherer Zustand obstruktiver Azoospermie durch Vaso-Epididymostomie behoben werden konnte). Die erste Gruppe wies 8 positive Fälle auf, die zweite erbrachte 5 und die letzte 6 positive Befunde. 11 Jahre nach seiner ersten diesbezüglichen Untersuchung veröffentlichte Rümke (50) das Resultat einer großangelegten Untersuchungsreihe: Von 2015 Männern aus infertilen Ehen wurden 3,3 % positive Spermagglutinintiter von mindestens 1:32 gefunden. Als Kontrollgruppe dienten 416 fertile Männer. In der letzten Gruppe wurde keine Agglutination mit einem Titer von 1:32 und größer gefunden; in Einzelfällen wurden Titer bis maximal 1:16 festgestellt. Sobbe (Lit. bei 45) entdeckte 1966 bei 150 sterilen Ehen neunmal Spermagglutinine im Serum des Ehemannes.

Aus dem Jahr 1968 stammt der Bericht von Bandhauer (1) über eine Untersuchung an 556 Patienten, bei denen 34 positive Reaktionen aufwiesen. Im selben Jahr fand Fjällbrant (Lit. bei 45) bei einem Großversuch - erste Gruppe 400 sterile Männer, Kontrollgruppe 500 fertile Männer - folgendes Resultat: In der ersten Gruppe 6,6 % positive Agglutinationsreaktionen (2,5 % mit niederem Titer, 4,3 % mit hohem Titer), bei der Kontrollgruppe 2,6 % positive Reaktionen (1,8 % mit niederem Titer, aber nur 0,8 % mit hohem Titer).

Untersuchungen von Günther aus dem Jahr 1971 an 110 infertilen Männern führten in 11 Fällen zu positiven Agglutinationsproben (22).

Shulman (1973) fand in den Seren 22 Vasektomierter in 60 % der Fälle positive Spermagglutinationsreaktionen. Aus demselben Jahr stammt ein Bericht von Haensch (23), der bei 1224 untersuchten Seren in 63 Fällen Spermagglutinine nach-

weisen konnte, wobei nur ein Titer von mindestens 1:32 berücksichtigt wurde.

Bei der Vielzahl der bis heute untersuchten Fälle schwanken die positiven Befunde zwischen 3 und 12 % (19), sieht man einmal von Extremwerten wie z.B. bei Nakabayashi mit 18 % (Lit. bei 22) ab. Neueste Ergebnisse sprechen sogar von erheblich geringeren Werten in der Größenordnung von etwa 2 % (Henry, Lit. bei 40). Die relativ große Schwankungsbreite der Befunde dürfte einmal zu erklären sein durch die Unterschiedlichkeit der angewandten Testverfahren, zum anderen aber auch durch methodische Schwierigkeiten bei der Durchführung des Spermagglutinationstests und der unterschiedlichen Bewertung des Titerausfalls.

b) Ursachen

Spermaspezifische Antikörper können jederzeit auftreten aufgrund der frühzeitig abgeschlossenen Induktions- bzw. Adaptionsphase der Immunmechanismen im Gegensatz zur relativ späten Beendigung der Spermareifung (2). Entscheidend für die Entstehung spermagglutinierender Antikörper ist nach Meinung der meisten Autoren eine pathologische Spermaresorption (2, 30, 35, 48), die sich mit Hilfe histologischer Kriterien (Infiltration mononukleärer Zellen, Phagozyten, Pigmente im Interstitium von Testes und Epididymides) nachweisen läßt (47). Als auslösender Faktor hierfür kommt die Obstruktion der efferenten Ductus in Frage; über die Spermiostase kann dabei eine Extravasation von Spermien in Testes und Epididymides erfolgen (50), wodurch über Resorption und Phagozytose schließlich eine Autoantikörperproduktion induziert werden kann. Als Beleg dafür können beispielsweise die bereits erwähnten Resultate von Phadke und Padukone (s. S. 3) gelten. In gleicher Weise wie die Obstruktion der ableitenden Samenwege sind Defekte wie das angeborene Fehlen der Vasa deferentia (ein- oder doppelseitig, mit oder ohne Fehlen der entsprechenden Samenblase) zu verstehen, wo nach Rümke unter 11 Patienten 5 einen positiven Antikörpertiter aufwiesen (48). Schellen (Lit. bei 48) berichtet von einer holländischen

Familie mit 4 Brüdern, mit einer doppelseitigen Aplasie des Vas deferens; bei 3 der von ihm untersuchten Brüder fanden sich spermagglutinierende Antikörper im Serum.

Allerdings ist die Bildung von Autoantikörpern im Falle einer Obstruktion keineswegs obligat. Sie stellt nach Rümke (47) eher eine Ausnahme dar. Rümke (48) macht mehrere Gründe dafür geltend. In erster Linie die von Phadke nachgewiesene Tatsache, daß normalerweise Phagozytose dennoch in den Tubuli stattfindet. Für denkbar hält Rümke auch eine entsprechende individuelle Prädisposition, wobei er seine Erwägung u.a. durch die Beobachtung stützt, daß die 5 positiven Fälle der oben erwähnten 11 Patienten mit angeborenem Fehlen der Vasa deferentia ausnahmslos höhere IgA-Gehalte im Serum hatten als die 6 negativen Fälle. Weitere eventuell relevante Faktoren sind nach seiner Meinung Unterschiede in der Weise des Spermien-Antigenabbaus bzw. des Transports in Lymphe oder Blut, die Menge der gebildeten Spermatozoen, ferner ein individuell verschiedener Desensibilisierungseffekt. Möglicherweise kommen auch hemmende Antikörper gegen die Sperma-Antikörper in Betracht (45).

Als weiterer ätiologischer Faktor für die Entstehung pathologischer Resorptionsverhältnisse gelten entzündliche Erkrankungen der Hoden oder der samenableitenden Organe (1, 8, 44, 47). Dabei wird der Entzündung ein potenzierender Faktor zugeschrieben, ähnlich der Wirkung des Freund'schen Adjuvans. Ursache der entzündlichen Erkrankung kann zunächst ein bakterieller Infekt sein, selbstverständlich aber auch alle anderen exogenen Schädigungen. In allen Fällen pathologischer Resorptionsverhältnisse scheint diese entzündliche Komponente von entscheidender Bedeutung. Auffällig ist jedenfalls die Beobachtung von Bandhauer (2) an 31 Vasoligatur-Patienten ohne entzündliche Begleiterscheinung: Bei keinem von ihnen konnte ein positiver Antikörper-Nachweis erbracht werden. Den engen Zusammenhang zwischen entzündlichen Er-

krankungen der Testes bzw. Ductus efferentes und der Spermagglutininbildung zeigt die nachfolgende Tabelle:

Diagnose	Patienten- zahl	Spermagglutinin- titer im Serum
Prostataabszeß	14	3
Akute Prostatavesiculitis	28	1
Chronische-unspezifische Prostatavesiculitis	53	-
Prostatavesiculitis tuberculosa	12	-
Akute unspezifische Epididymitis	48	9
Chronische indurative unspezifische Epididymitis	35	5
Epididymitis tuberculosa	18	2

Tab. 1: Entzündungen des Urogenitaltrakts und Spermagglutininbildung (nach Bandhauer (2), S. 274, abgewandelt)

Nach Mullaney und King (Lit. bei 23) kann ein Eindringen der Spermatozoen auch in das umgebende Interstitium infolge erhöhten intratubulären Drucks oder einer Resistenzminderung der Tubuluswände zustande kommen. Durch diese Spermatozoen, die extravasal vorkommen, ist dann der Kontakt mit dem immunkompetenten lympho-retikulären System gegeben (23). Nicht einordnen lassen sich die sogenannten idiopathischen Fälle, bei denen keine ursächlichen Anhaltspunkte für die Bildung spermagglutinierender Antikörper zu finden sind. Rümke vermutet als Ursache die Obstruktion eines Teils der Testes mit nachfolgender Resorption oder ein Trauma, das zu Extravasion der Spermatozoen führt, wobei fortan eine normale Resorption als antigenetischer Stimulus ausreicht.

Weiter in Betracht gezogen wird eine Störung der Toleranz gegen normal resorbierte Spermatozoen-Antigene oder die Bildung von Antikörpern gegen Fraktionen des Samenplasmas, die die Spermatozoen bei ihrer Passage durch den Genitaltrakt überlagern (48).

c) Wirkung auf die Spermatozoen

Bei der Agglutination der Spermatozoen durch spermaggluti-

nierende Antikörper besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Antikörper-Titer im Serum und dem Ausmaß der Agglutination (35): Hohe Spermagglutinintiter bedeuten vielfach eine starke und komplette Agglutination, niedrige Spermagglutinintiter hingegen eine oft nur teilweise und verzögerte Agglutination. Es handelt sich bei diesem Vorgang um eine Zusammenballung lebender Samenfüden (Kopf zu Kopf, Schwanz zu Schwanz oder Gemischt-Agglutination) (2, 48), wobei die Beweglichkeit der Spermatozoen an Ort und Stelle erhalten bleibt. Die Bindungskräfte zwischen den Spermatozoen sind schwach und durch bloßes Schütteln zu sprengen. Danach tritt sofort von neuem die Agglutination ein.

Die Propulsion der Spermatozoen ist jedoch deutlich gemindert (53) wie auch Zervikalschleim-Penetrationsversuche von Fjällbrant (Lit. bei 53) zeigten.

Neben dem agglutinierenden Effekt schreiben verschiedene Autoren den spermagglutinierenden Antikörpern auch eine mögliche immunologische Schädigung der Spermien zu. Tyler macht im Tierversuch die interessante Beobachtung, daß bei Verwendung von spermagglutinierenden Antiseren, die durch Photooxidation so verändert waren, daß die Agglutination unterblieb, die Fertilität der Samenfüden dennoch weiterhin geschädigt war (Lit. bei 1). Ein direkter Einfluß spermagglutinierender Antikörper auf die Spermiogenese besteht nach weitgehender Übereinstimmung der Autoren nicht (35, 48), da die Samenzellen erst nach der zweiten Spermiozytenstufe als Antigen wirksam werden (s. S. 2). Dem stehen Phänomene wie die Autoimmunorchitis und das Aspermiesyndrom entgegen. Eine Erklärung dafür bietet die Annahme eines aspermatogenese-induzierenden Antigens, das auf dem Akrosom der Spermatozoen lokalisiert sein soll und eine zellvermittelte Immunantwort auslöst (6). Weiterhin käme eine indirekte Einflußnahme spermagglutinierender Antikörper auf die Spermiogenese infolge einer Antigenverwandtschaft zwischen Spermatozoen und dem Hodenparenchym bzw. den Spermiogenesezellen in Betracht (19).

d) Bedeutung für die Fertilität

Das Vorhandensein spermagglutinierender Antikörper kann zu Fertilitätsstörungen führen, muß aber keine totale Infertilität bedeuten.

Es gibt eine Vielzahl von Fällen, bei denen trotz eines bestehenden Spermagglutinin-titers im Serum nachweislich eine Vaterschaft vorlag.

So fand beispielsweise Rümke (49) in einer fertilen Kontrollgruppe 4 Männer mit positivem Agglutinationstiter, der jedoch nur in der Größenordnung von 1:16 lag. Auffallender war das Ergebnis einer Untersuchung Fjällbrants (Lit. bei 49), der unter 500 fertilen Patienten 13 mit positivem Agglutinationstiter fand, wobei 6 einen Titer von 1:32 und 2 einen Titer von 1:1024 aufwiesen. Diese Ergebnisse werden durch Untersuchungen von Phadke und Günther (Lit. bei 20, 21) bestätigt. Untersuchungen von Rümke (52) aus dem Jahr 1974 erbrachten genaueren Aufschluß über den Zusammenhang zwischen Spermagglutinin-titer und der Möglichkeit der Fertilität. Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht dies:

Tab. 2: Fertilität in Relation zum Spermagglutinin-titer und der Spermatozoenkonzentration (nach Rümke (52) S. 394 abgewandelt)

Sperm- agglut.- Titer	Extreme Oligospermie ¹⁾		Oligospermie ²⁾		Normospermie ³⁾	
	Unter- suchte Fälle	Fertile Fälle	Unter- suchte Fälle	Fertile Fälle	Unter- suchte Fälle	Fertile Fälle
4	2	0	3	0	12	5
8	2	0	4	0	11	6
16	1	1	3	0	8	4
32	2	0	5	1	14	3
64	4	0	3	1	17	4
128	0	0	5	0	27	2
256	1	0	9	1	20	3
512	5	0	1	0	17	3
1024	0	0	4	0	10	0
>1024	1	0	1	0	1	0
Total	21	1	38	3	137	30
Häufig- keit (%)	4,8		7,9		21,8	

1) $< 3 \cdot 10^6$ Spermatozoen/ml

2) $\pm 20 \cdot 10^6$ Spermatozoen/ml

3) $> 20 \cdot 10^6$ Spermatozoen/ml

Die Tatsache, daß 30 der insgesamt 34 fertilen Fälle unter 196 Untersuchungen mit Spermagglutininen im Serum auf die Normospermiegruppe entfielen, bestätigt die wesentliche Rolle der Spermatozoenzahl für die Fertilitätschance; charakteristisch auch, daß von 21 Patienten mit Spermatozoenzahlen unter $3 \cdot 10^6/\text{ml}$ nur einer fertil wurde (4,8 %), in der Gruppe bis zu $20 \cdot 10^6/\text{ml}$ Spermatozoen unter 38 Patienten immerhin 3 (7,9 %). Andererseits erweist die relativ geringe Zahl von nur 30 Fertilitätsfällen unter 137 Patienten mit Normospermie einen signifikanten Spermagglutininintiter als relevanten pathologischen Faktor.

Rümkes Untersuchungen haben eine indirekte Proportionalität zwischen Titerhöhe und der Chance auf Fertilität erwiesen. Mit Titern von 1:16 oder niedriger wurden 15 von 46 Patienten (34,7 %) fertil, mit Titern zwischen 1:32 und 1:128 unter 77 Männern noch 11 (14,3 %), von Titergrößen ab 1:256 an nur noch 7 unter 73 Patienten (9,6 %).

Die Möglichkeit der Fertilität trotz Vorliegen eines Spermagglutininintiters erlaubt verschiedene Erklärungen: Zunächst ist die Frage nach der Spezifität der Agglutination aufzuwerfen. Eine Untersuchung von Hamerlynck (Lit. bei 52) an 70 älteren Nonnen zeigte in 5 Fällen niedrige Spermagglutininintiter, was als Nachweis gelten kann, daß diese niedrigen Titer nicht notwendigerweise durch echte Spermaantikörper verursacht sein müssen. Böttcher (Lit. bei 52) gelang der Nachweis, daß beispielsweise durch β -Makroglobuline eine "falsche Positivität" des Titers auftreten kann.

Dies zeigt die Schwierigkeit, sich auf einen sicher pathologischen Agglutininintiter festzulegen; verschiedene Autoren sprechen erst Titern von größer 1:16, Rümke (1974) gar erst Titern größer 1:32, eine Bedeutung für die immunologisch bedingte Infertilität zu. Somit ist ein genereller Unsicherheitsfaktor in der Beurteilung der Auswirkung spermagglutinierender Antikörper auf die Fertilität gegeben, der nur durch eine Übereinkunft auf internationaler Ebene auszuschalten wäre.

Daß selbst ein signifikanter Antikörper-Titer nicht in jedem Fall gleichbedeutend ist mit Infertilität, versucht Rümke (52)

damit zu erklären, daß er zwischen spermagglutinierenden Antikörpern vom IgG-, IgA- und IgM-Typ unterscheidet (52, 53); da im Gegensatz zu spermagglutinierenden Antikörpern vom IgM-Typ Antikörper vom IgA- und IgG-Typ diffusibel sind, stellen Männer, die trotz Vorliegen eines signifikanten Agglutinin-titers fertil wurden, Patienten mit einem IgM-Spermagglutinin-titer im Serum dar. Ein Grund für die Fertilität trotz Vorliegen eines hohen Serum-Agglutinin-titers könnte auch ein relativ niedriger Samenplasmatiter sein. So berichtet Rümke (53) von 2 Fällen, die trotz hoher Agglutinin-titer im Serum Vater wurden, deren Samenplasmatiter jedoch nicht höher als 1:16 war. Günther (20) macht ein eventuell zeitliches Absinken des Titers oder einen nur partiellen Übergang der Agglutinine aus dem Serum in die Genitalsekrete geltend. Diese Ansicht wird gestützt durch die Untersuchungen von Rümke und Helliniga (Lit. bei 2) an 2015 männlichen infertilen Patienten; bei den 63 Fällen mit positiver Agglutination (mindestens 1:32 im Serum) wurden nur bei einem Drittel der Fälle Spermagglutinine auch im Samenplasma gefunden, in das die Antikörper nach Rümke durch Transudation via Prostata (spermagglutinierende Antikörper vom IgG-Typ) oder direkt durch lokale Bildung in der Prostata (Antikörper vom IgA-Typ gelangen (53). Als weitere Erklärung zieht Rümke (48) die Tatsache in Betracht, daß bei vielen Spermatozoen das entsprechende Oberflächenantigen fehlt oder durch andere nicht agglutinierende Antikörper blockiert sein könnte. Auch die Abhängigkeit der Agglutination von optimalen Kollisionsbedingungen der Spermatozoen wäre denkbar.

Eine definitive Aussage über die Fertilitätsprognose beim Vorkommen spermagglutinierender Antikörper läßt sich also nur im konkreten Einzelfall unter Berücksichtigung wiederholter umfassender klinischer Untersuchungen und Samenanalysen machen (2).

2) Spermagglutinierende Antikörper bei der Frau

a) Vorkommen und Häufigkeit

Die Existenz spermagglutinierender Antikörper im männlichen Organismus läßt ihre Entstehung auch im weiblichen Organismus vermuten. Meaker berichtet 1922 erstmals vom Vorkommen spermagglutinierender Antikörper im Serum zweier Frauen (Lit. bei 48). Im selben Jahr gelang Baskin die experimentelle Erzeugung von

Spermagglutininen bei Frauen durch parenterale Injektion von Humansperma (4). Diese anfänglichen Ergebnisse wurden in der Folgezeit wiederholt bestätigt. Die nachfolgende Tabelle vermittelt einen Überblick über Untersuchungen an Frauen auf das Vorhandensein von spermagglutinierenden Antikörpern (18):

Autor (Jahr)	Personen	Untersuchungs- methode	Ergebnis	Häufig- keit in %
Duke (1966)	67 idiopath. steril	Sperm.-Agglut.-Test	45mal Ak	67
	44 fertil	Sperm.-Agglut.-Test	4mal Ak	9
	39 Kontrollen	Sperm.-Agglut.-Test	3mal Ak	7
Franklin (1964)	19 steril	Makro-Test	15mal Ak	79
	17 fertil	Makro-Test	2mal Ak	11
Nakabayashi (1961)	514 steril	Sperm.-Agglut.-Test	18mal Ak	3
Tyler (1964)	43 steril	Sperm.-Agglut.-Test	14mal Ak	33

Tab. 3: Auftreten spermagglutinierender Antikörper bei Frauen
(nach Günther (18) S.749 abgeändert)

Nach neuesten Berichten liegt die Quote positiver Spermagglutininbefunde bei Frauen mit ungeklärter Sterilität in der Größenordnung von 10 - 20 % (35).

b) Ursachen

Infolge des Kontakts von homologem Sperma mit den immunkompetenten Zellen des weiblichen Organismus kommt es zur Bildung von Isoagglutininen bei der Frau. Theoretisch ist eine Resorption von Sperma oder antigenen Spermabruchstücken von der Vagina über Gebärmutter und Eileiter bis zur Bauchhöhle möglich (10). Zwar durchdringen Spermatozoen normales intaktes Plattenepithel nicht, wohl aber wurde vereinzelt die Penetration normalen Zylinderepithels durch Samenfäden beobachtet (35). Es bestehen Hinweise, daß Spermatozoen das Zervixepithel durchwandern können und phagozytiert werden. Bei metaplastischen Veränderungen (35) und bestehenden Entzündungen (Zervititis) dürfte die Spermatozoenpenetration verstärkt sein. Neben der Isoimmunisierung sind noch weitere immunologische Mechanismen denkbar; Spermagglutination könnte zum Beispiel

im Rahmen einer Autoimmunerkrankung durch Kreuzimmunität mit Spermatozoen entstehen. Derartige immunologische Kreuzreaktionen zu anderen Geweben sind bisher ausschließlich zwischen Testesgewebe und Gehirnfractionen bekannt (48, 53). Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß der Organismus Antikörper gegen Bakterien oder Viren bildet, die eine Antigengemeinschaft mit den Spermien haben (10).

c) Wirkung auf die Spermatozoen

Soweit der Entstehungsmechanismus der Agglutinine von den beim Mann geschilderten Abläufen abweicht, sind bei der Frau bislang nur Vermutungen und Hypothesen hinzuzufügen (18). Insbesondere ist noch nicht restlos geklärt, wie der Kontakt zwischen spermagglutinierenden Antikörpern und dem Sperma stattfindet. Man nimmt an, daß er über die Sekrete des weiblichen Genitaltraktes, und zwar durch Transudation vom Serum in die Genitalsekrete (ähnlich wie beim Mann) zustande kommt; der direkte Nachweis hierfür steht freilich noch aus. Eine lokale Antikörperproduktion wird in jüngster Zeit diskutiert (49).

Eine interessante Hypothese der Wirkung von spermagglutinierenden Antikörpern im weiblichen Organismus trägt Piko (1967) vor (Lit. bei 45): Er nimmt an, daß durch Anlagerung von Sperma-Antikörpern an das "Coating Antigen" des Akrosoms dessen Schutzfunktion vor einer vorzeitigen Zerstörung im weiblichen Organismus verloren geht und damit die Befruchtungsfähigkeit des Spermatozoons beeinträchtigt wird.

d) Bedeutung für die Fertilität

Die Bedeutung der spermagglutinierenden Antikörper für die Fertilität der Frau ist grundsätzlich vergleichbar mit den beim männlichen Partner gemachten Erfahrungen. Untersuchungsergebnisse bestätigen die beim Mann erhobenen Befunde (14, 20). Isojima (Lit. bei 14) berichtet, daß sich Spermagglutinine sowohl im Serum fertiler Frauen als auch im Serum von Frauen mit ungeklärter Sterilitätsursache befinden können.

Dukes (1966) fand unter 44 fertilen Frauen bei 9 % spermagglutinierende Antikörper, Franklin (1964) berichtet bei 17 fertilen Frauen von 2 Fällen mit spermagglutinierenden Antikörpern (Lit. bei 18). Ein spezifisches Problem sind die sehr komplexen biochemischen Vorgänge im weiblichen Genitaltrakt; sie beeinflussen eine unspezifische Agglutination der Spermatozoen in unterschiedlicher Weise teils hemmend, teils fördernd (35). Nachteilige Auswirkungen auf die Konzeption sind insbesondere durch das längere Verweilen der Spermatozoen im sauren Milieu der Vagina zu erwarten.

II. Unterdrückung spermagglutinierender Antikörper

1) Mögliche Ansatzpunkte

Die Ansatzpunkte zur Senkung des Spermagglutinititers ergeben sich aus der Ätiopathogenese der spermagglutinierenden Antikörper. Grundsätzlich geht es dabei um eine Verminderung der Bildung von Antikörpern durch immunologisch kompetente Zellen oder die Hemmung immunologisch kompetenter Zellen selbst (über diesbezügliche Möglichkeiten orientiert 26, S. 88). Erfolge könnten auch erzielt werden, indem die immunkompetenten Zellen an ihrer Differenzierung und Vermehrung gehindert werden. Tierversuchen zufolge ist auch die Verminderung des Spermagglutinititers durch Desensibilisierung nicht auszuschließen. Generell sind der Immunsuppression allerdings dadurch natürliche Grenzen gesetzt, daß zum Leben ein Mindestmaß an Infektabwehr gewahrt bleiben muß, ohne daß die immunsuppressive Wirkung dadurch ihren Effekt einbüßt (55).

In Betracht kommt auch eine Hemmung der Spermiogenese, die ebenso ein Absinken des Spermagglutinititers zur Folge hat (Schoysman, Lit. bei 35).

Die gegenwärtig bedeutendste Rolle spielt allerdings wohl die Wiederherstellung normaler Resorptionsbedingungen oder die Ausschaltung pathologischer Resorptionsverhältnisse (2).

2) Bisherige Erfahrungen

a) Beobachtungen beim Mann

Die Therapie zur Unterdrückung der spermagglutinierenden Antikörper beim Mann greift die oben genannten Ansatzpunkte auf, wobei sich insbesondere die Wichtigkeit der Normalisierung pathologischer Resorptionsverhältnisse bestätigt hat (2). Zur Beseitigung von Stenosen und Obstruktionen des Hodens und der ableitenden Samenwege ist vielfach ein operatives Eingreifen indiziert (44). In der Literatur finden sich von verschiedener Seite Berichte erfolgreicher Behandlungen: So schildert Kaufmann (31) im Fall einer (entzündungsbedingten, narbigen oder anlagebedingten) Verschlusaspermie die Durchführung einer Epididymo-Vasostomie, wenn eine normale Spermiogenese vorliegt. Bandhauer (2) berichtet vom Verschwinden der spermagglutinierenden Antikörper nach operativer Entfernung einer Nebenhodenzyste und einer tuberkulös veränderten Epididymidis.

Auch auf dem Sektor medikamentöser Therapie liegen entsprechende Untersuchungen (freilich mehr sporadischer Art) vor.

Der Einsatz der Glukokortikoide, hat sich im Gegensatz zu den Erfahrungen bei anderen Formen von Autoaggressionskrankheiten (25, 37) nach übereinstimmenden Berichten von Rümke (49) und Bandhauer (2) bisher erstaunlicherweise in der Praxis kaum bewährt.

Erfolge werden nach Anwendung von Antibiotika berichtet. In Anbetracht der Entzündung als eines auslösenden Faktors bei der Entstehung von spermagglutinierenden Antikörpern lag es nahe, diesen Kreislauf durch den Einsatz von Antibiotika zur Behebung entzündlicher Veränderungen im Urogenitaltrakt zu unterbrechen. Die dabei erzielten Resultate sind günstig; die Erfolgsquote der Titer senkung liegt fast durchwegs bei über 80 %, wie die nachfolgende Tabelle veranschaulicht:

Diagnose	Patienten- zahl	Spermagglutinin- titer im Serum	Erfolgs- quote
Prostataabszeß	14	3	78,5 %
Akute Prostatavesiculitis	28	1	96 %
Chronische-unspezifische Prostatavesiculitis	53	-	100 %
Prostatavesiculitis tuberculosa	12	-	100 %
Akute unspezifische Epididymitis	48	9	81,3 %
Chronische indurative unspezifische Epididymitis	35	5	85,7 %
Epididymitis tuberculosa	18	2	88,9 %

Tab. 4: Erfolgsquoten der Titerenkung durch Antibiotika
(nach Bandhauer (2) S. 274 abgewandelt)

Eine Einzelbeobachtung liegt von Meyhöfer und Krause (40) über die Unterdrückung spermagglutinierender Antikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek^R) vor: Bei einem Patienten mit unbeflußbarer Oligospermie, dessen Ejakulat Spontanagglutination zeigte und der auch im Serum spermagglutinierende Antikörper aufwies (Titer 1:512), war nach der Behandlung mit Azathioprin eine Hemmung der spermagglutinierenden Aktivität sowie eine Steigerung der Motilitätsrate zu beobachten. Eine reversible Bremsung der Spermiogenese, wie sie von anderen Zytostatika bekannt ist, konnte dabei nicht festgestellt werden (40). Eine Gravität der gynäkologisch unauffälligen Ehefrau war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch nicht eingetreten. In einer Aktennotiz zum Beitrag "Unterdrückung spermagglutinierender Autoantikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek^R)" berichtet Krause davon, daß unmittelbar nach Drucklegung am 7.11.73 in der Ehe des Patienten ein gesundes Mädchen geboren wurde, was als Indiz für die Richtigkeit der Imurek^R-Therapie gewertet werden kann. Meyhöfer hält die Möglichkeit teratogener Veränderungen bei dieser Therapie für unwahrscheinlich. Allerdings sind mutagene Effekte nicht auszuschließen. Davon unabhängig besteht die Gefahr einer karzinogenen Spätwirkung aller Zytostatika, andererseits könnten Sperma-Antikörper späteren Autoimmunkrankheiten Vorschub leisten (Henry,

Shulman, Lit. bei 40); eine Vermutung, die allerdings von anderer Seite (2) bestritten wird. Molnar (Lit. bei 21) behandelte 3 Männer mit dem homöopathischen Präparat Cermilton^R, wobei der Antikörper-Titer auf 0 zurückging, und in 2 Fällen auch nicht wiederauftrat.

Über eine Hemmung der Spermiogenese eine Senkung des Antikörper-Titers zu erzielen, wurde 1968 von Schoysman (Lit. bei 35) vorgeschlagen: 17 infertilen Männern mit Agglutinin Titern von mindestens 1:64 wurde für die Dauer eines Jahres in 14tägigem Abstand jeweils 250 mg Depot-Testosteron verabreicht. Bei 14 Patienten fiel der Spermagglutinititer im Behandlungszeitraum auf Werte unter 1:32. Nach Absetzen der Testosterontherapie kam die Spermiogenese spontan wieder in Gang; bei 5 von 17 Männern wurde bis zum erneuten Anstieg des Spermagglutinititers bei den Ehefrauen eine Gravidität erzielt.

Eine Verstärkung des von Schoysman angestrebten Effekts ließe sich eventuell durch die Kombination von Depot-Testosteron mit Depot-Gestagen (29) erzielen.

Allerdings ist die von Schoysman empfohlene Therapie mit großer Zurückhaltung zu sehen: So kann beispielsweise Rümke Therapieerfolge in der von Schoysman vorgeschlagenen Suppressions-therapie nicht bestätigen (49). Vor allem aber besteht die große Gefahr, daß es zu einer irreversiblen Azoospermie bei einem Teil der behandelten Patienten als Folge der hochdosierten Testosterontherapie kommt.

b) Beobachtungen bei der Frau

Bewährt haben sich bislang Methoden der Antigenkarenz: Empfohlen wird eine halbjährige sexuelle Abstinenz, Coitus interruptus und Verwendung eines Kondoms. Durch derartige Maßnahmen wird ein Absinken des Antikörper-Titers bei der Frau erreicht und im Anschluß daran häufig eine Gravidität ermöglicht.

Franklin (Lit. bei 18) beobachtete bei 5 Frauen nach 2 - 6 Monaten Kondomverkehr das völlige Verschwinden von Sperma-

Antikörpern. Bei 3 dieser Frauen trat eine Gravidität ein. Noch ermutigender sind die Ergebnisse von Dukes (Lit. bei 18): Bei 25 von 29 Frauen verschwanden als Folge der Abstinenz und des Kondomverkehrs die Spermatozoen-Antikörper. Bei 20 Frauen erfolgte eine Konzeption.

Andere therapeutische Möglichkeiten bei der Frau sind aus der mir zugänglichen Literatur nicht bekannt. Ein neuer Vorschlag kommt von Kapasov (Lit. bei 18); er empfiehlt aufgrund der erfolgreichen Desensibilisierung von weiblichen Meerschweinchen, die mit Sperma immunisiert waren, die Anwendung einer Desensibilisierungsbehandlung bei dem Vorliegen von Spermaantikörpern bei der Frau.

B. Eigene Untersuchungen:

Die Suppressionswirkung der Glukokortikoide auf
spermagglutinierende Antikörper im Tierversuch

I. Einleitung und Zielsetzung

Trotz einzelner therapeutischer Erfolge in der Unterdrückung spermagglutinierender Antikörper ist die Behandlung der immunologisch bedingten Infertilität des Mannes problematisch. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist beim Mann im wesentlichen nur die operative Beseitigung von Stenosen und Obstruktionen und medikamentös der Einsatz von Antibiotika gegen Entzündungen des Urogenitaltrakts erfolgversprechend. Die Erfahrungen zur Unterdrückung von Spermagglutininen mit Glukokortikoiden sind bisher negativ. Dies bedeutet aber nicht unbedingt, daß bei der Unterdrückung spermagglutinierender Antikörper durch Glukokortikoide kein Effekt zu erzielen ist. Vor allem fehlen tierexperimentelle Studien, die sich mit der Reaktion von Spermagglutininen unter Glukokortikoidtherapie befassen.

Es wurden daher experimentelle Untersuchungen an Kaninchen durchgeführt, um die Suppressionswirkung der Glukokortikoide auf spermagglutinierende Antikörper zu prüfen. Es ging darum, festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen einer Glukokortikoidbehandlung und dem Rückgang des Spermagglutinin titers besteht. Nicht berücksichtigt wurden dabei Überlegungen und Konsequenzen, die eine Übertragung der Therapieversuche auf die Humanmedizin aufwerfen.

II. Material und Methodik

Als Versuchstiere dienten männliche Kaninchen mit einem Gewicht zwischen 4 - 5,5 kg Körpergewicht (KG). Von 17 zur Verfügung stehenden Tieren kamen im Verlaufe der Untersuchungen 6 ad exitum, so daß schließlich 11 Kaninchen in die eigentlichen Versuche einbezogen werden konnten.

Die Tiere wurden mit gewaschenen menschlichen Spermatozoen sensibilisiert. Die Spermatozoen wurden aus Ejakulaten auf

folgende Weise gewonnen: Humansperma wurde schonend zentrifugiert (600 g, 15') und 4mal mit 0,9 % NaCl gewaschen. Der Überstand wurde verworfen. Die gewaschenen Spermatozoen wurden bei -28° C eingefroren und aufbewahrt.

Der FTA-Puffer wurde wie folgt hergestellt: 8,5 g NaCl, 1,07 g Na_2HPO_4 (wasserfrei) und 0,39 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ auf 1 Liter aqua destillata.

Zur Senkung des Spermagglutinin titers wurde das synthetische Kortisol-Derivat Prednisolon-21 - Hemisuccinat-Natrium (Solu-Decortin^R_H, Merck Darmstadt) verwendet.

Die 11 Versuchstiere wurden in 3 Gruppen eingeteilt, 2 Versuchsgruppen A und B zu je 4 Kaninchen (Gewicht 4,0 - 5,5 kg/KG) und eine Kontrollgruppe C von 3 Tieren (Gewicht 4,5 - 5,5 kg/KG). Die Untersuchungen des Heteroantikörpertiters wurden nach dem Makroagglutinationstest nach Kibrick (33) in modifizierter Form durchgeführt, wobei anstelle der üblichen Glasröhrchen Glaskapillaren (100 x 2 mm) verwendet wurden. Die Versuchsanordnung erlaubt mit sehr kleinen Mengen an Testantigen auszukommen.

Ein weiterer Vorteil des Kapillartests ist die Kürze der Inkubationszeit, die die Hälfte des Makroagglutinationstests beträgt. In Vorversuchen wurde festgestellt, daß der Kapillartest hinsichtlich der Empfindlichkeit dem Makrotest nach Kibrick ebenbürtig ist.

Zu Beginn der Versuche wurde Blutserum von den Kaninchen gewonnen und das Vorhandensein von bereits vorkommenden Spermagglutininen im Serum bei den Versuchstieren ausgeschlossen. Die Sensibilisierung der Tiere erfolgte nach folgendem Schema: Es wurden 3 intracutane Injektionen im Abstand von 1 Woche vorgenommen, beginnend mit 0,5 ml Spermatozoensuspension (1:10 in FTA-Puffer) und 0,5 ml komplettem Freund'schen Adjuvans. Bei der zweiten Injektion wurde die Dosis auf 0,7 ml bei der

dritten auf 1 ml (1:10) Spermatozoensuspension erhöht. Die injizierte Menge an komplettem Freund'schen Adjuvans blieb jeweils 0,5 ml. Die nachfolgende Tabelle faßt den Ablauf der Sensibilisierung nochmals zusammen.

Z e i t	I n j e k t i o n	
	Spermatozoen-Suspension (1:10 in FTA-Puffer) (ml)	Komplettes. Freund'sches Adjuvans (ml)
1. Woche	0,5	0,5
2. Woche	0,7	0,5
3. Woche	1,0	0,5

Tab. 5: Schema der Sensibilisierung der 3 Versuchsgruppen

Die Injektion wurde stets intracutan axillar gegeben. Nach 8 Tagen wurde bei allen Versuchstieren Blut gewonnen (5 ml), um das Maximum des Antikörper-Titers im Serum zu bestimmen.

2 Monate nach Abschluß der Sensibilisierung wurde die Versuchsreihe mit einer ersten Boosterung fortgesetzt. Die Boosterinjektion erfolgte im Abstand von je 2 Tagen mit steigender Antigendosierung: Es wurde mit 0,2 ml Sperma-Suspension in der Verdünnung 1:10 begonnen und um jeweils 0,1 ml bis auf 0,5 ml Sperma-Suspension (1:10) gesteigert. Bei der Boosterung wurde auf das Freund'sche Adjuvans verzichtet. Die nachfolgende Tabelle vermittelt das Booster-Schema.

Z e i t	I n j e k t i o n	
	Spermatozoen-Suspension (1:10 in FTA-Puffer) (ml)	
1. Tag	0,2	
3. Tag	0,3	
5. Tag	0,4	
7. Tag	0,5	

Tab. 6: Schema der 1. Boosterung der 3 Versuchsgruppen

Eine Woche nach der letzten Injektion wurde durch eine Blutnahme (5 ml) bei allen Versuchstieren der Spermagglutinin-titer im Serum bestimmt.

Die Durchführung des eigentlichen Versuchs erfolgte nach einer weiteren Pause von 2,5 Monaten. Einen Tag vor Beginn der 2. Boosterung wurden die Tiere der Gruppen A und B mit Prednisolon vorbehandelt. Die injizierte Dosis betrug bei der Gruppe A 0,2 mg/kg KG, bei der Gruppe B 1,0 mg/kg KG. Die Tiere der Kontrollgruppe C erhielten anstelle von Prednisolon 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Die 2. Boosterung erfolgte wie bereits oben beschrieben. Es wurden steigende Dosen Sperma-Antigen injiziert, mit 0,2 ml Sperma-Suspension beginnend. Im Abstand von jeweils 2 Tagen wurde dann um je 0,1 ml steigend Antigen bis zu einem Endvolumen von 0,5 ml Sperma Suspension injiziert. Zusätzlich erhielten die Tiere der Gruppen A und B jeweils die entsprechende Prednisoloninjektion (Gruppe A 0,2 mg/kg KG, Gruppe B 1,0 mg/kg KG), die Tiere der Kontrollgruppe C nur 0,9 %iges NaCl. An den Zwischentagen wurde bei Gruppe A und B die Prednisoloninjektion (zur Aufrechterhaltung des Spiegel) wiederholt, die Kontrollgruppe C erhielt Kochsalzinjektionen. Die nachfolgende Tabelle faßt die Versuchsanordnung der 2. Boosterung zusammen:

Zeit (Tage)	I n j e k t i o n								
	Gruppe A			Gruppe B			Gruppe C		
	Spermatozoen- Suspension (1:10 in FTA-Puffer) ml	Prednisolon (mg/kg KG)	0,9 %iges NaCl ml	Spermatozoen- Suspension (1:10 in FTA-Puffer) ml	Prednisolon (mg/kg KG)	0,9 %iges NaCl ml	Spermatozoen- Suspension (1:10 in FTA-Puffer) ml	Prednisolon (mg/kg KG)	0,9 %iges NaCl ml
0	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
1	0,2	0,2	-	0,2	1,0	-	0,2	-	0,5
2	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
3	0,3	0,2	-	0,3	1,0	-	0,3	-	0,5
4	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
5	0,4	0,2	-	0,4	1,0	-	0,4	-	0,5
6	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
7	0,5	0,2	-	0,5	1,0	-	0,5	-	0,5
8	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
9	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
10	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
11	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
12	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
13	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
14	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
15	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5
16	-	0,2	-	-	1,0	-	-	-	0,5

Tab. 7: Schema der 2. Boosterung der 3 Versuchsgruppen

Nach Abschluß der Boosterung wurde über 8 Tage mit den entsprechenden Prednisolongaben der jeweilige Glukokortikoidspiegel bei Gruppe A und B aufrechterhalten. Der Kontrollgruppe wurde im selben Zeitraum Kochsalzlösung (0,9 %) injiziert.

Abschließend wurde am 8. Tag nach Beendigung der 2. Boosterserie der Antikörper-Titer im Serum der Versuchstiere bestimmt. Die nachfolgende Übersicht veranschaulicht den zeitlichen Versuchsablauf:

Zeit	Versuchsstadium
1.-3. Woche	Sensibilisierung (vergl. Tab. 5)
4.-11. Woche	
12. Woche	1. Boosterung (vergl. Tab. 6)
13.-22. Woche	
23.-24. Woche	2. Boosterung (vergl. Tab. 7)

Tab. 8: Zeitliches Schema des Versuchsablaufs

III. Resultate

Die Sensibilisierung war bei allen Versuchstieren erfolgreich; die Agglutinations-Titer schwankten zwischen 1:64 und 1:256. Nachfolgend eine Übersicht über den Agglutinations-Titer bei den einzelnen Versuchstieren:

Hase	Agglutinationstiter		
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
1	1:64	1:256	1:64
2	1:128	1:128	1:64
3	1:128	1:64	1:64
4	1:256	1:64	-

Tab. 9: Agglutinationstiter nach Sensibilisierung

Die 1. Boosterung brachte durchwegs einen deutlichen Anstieg des Antikörper-Titers, der bei einigen Tieren der Gruppen A und B besonders hoch war. Im einzelnen ergaben sich folgende Resultate bei der 1. Boosterung:

Hase	Agglutinationstiter		
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
1	1:1024	1:2048	1:512
2	1:1024	1:1024	1:512
3	1:1024	1:512	1:512
4	1:1024	1:2048	-

Tab. 10: Agglutinationstiter nach der 1. Boosterung

Die 2. Boosterung mit zusätzlicher Prednisolongabe bei Gruppe A und B erbrachte in der Kontrollgruppe C mit einer Ausnahme (der Titer blieb 1:512) einen weiteren Titeranstieg.

In den Gruppen A und B zeigte sich eine deutliche Suppressionswirkung des Prednisolons auf spermagglutinierende Antikörper.

Dabei stand das Absinken des Titers in direktem Zusammenhang mit der injizierten Dosis, d.h. es war bei Gruppe A (0,2 mg/kg KG) weniger signifikant als bei Gruppe B (1,0 mg/kg KG). Im einzelnen ergaben sich folgende Werte:

Hase	Agglutinationstiter		
	Gruppe A 0,2 mg Prednisolon kg/KG	Gruppe B 1,0 mg Prednisolon kg/KG	Gruppe C (Kontroll- gruppe)
1	1:1024	1:512	1:4096
2	1:256	1:512	1:2048
3	1:256	1:128	1:512
4	1:1024	1:128	-

Tab. 11: Agglutinationstiter nach der 2. Boosterung

Ein Vergleich der 3 Versuchsgruppen-Mittelwerte nach der 1. und 2. Boosterung (S.29 - Abb. 4, 5, 6) läßt deutlich das Ansteigen des Antikörper-Titers in der Gruppe C durch die 2. Boosterung erkennen; im Gegensatz dazu der mäßige bzw. starke Abfall des Titers unter Prednisolonzufuhr in Gruppe A und B.

Nachfolgend die graphische Übersicht über den gesamten Versuchsablauf in den drei Gruppen A, B und C (S.26, 27, 28 - Abb. 1, 2, 3) sowie eine Graphik der Mittelwerte der drei Gruppen nach der 1. und 2. Boosterung (S.29 - Abb. 4, 5, 6).

Abb. 1 Versuchsaufbau bei Versuchsgruppe A:

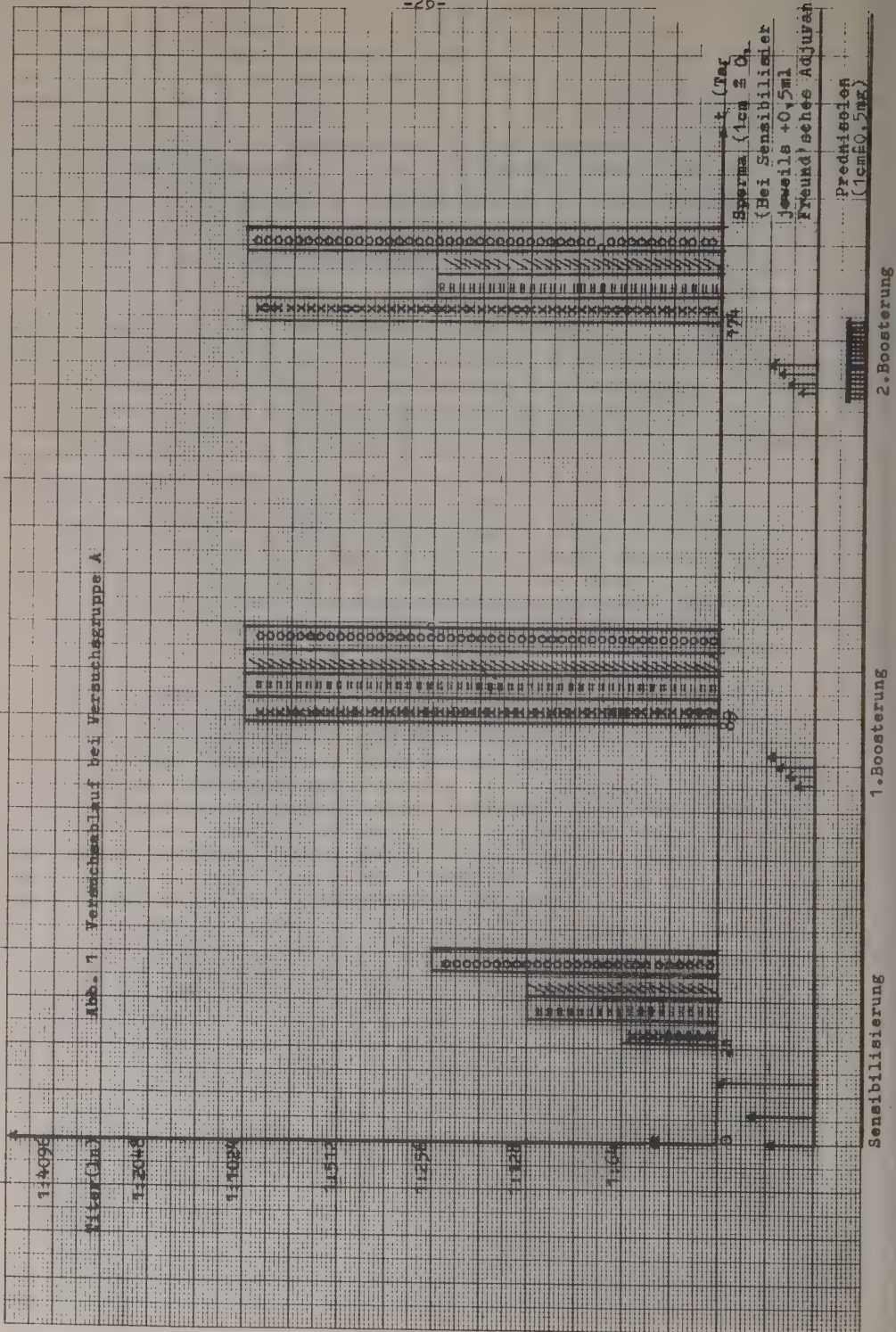


Abb.2 Versuchsablauf bei Versuchsgruppe B

Titer(In)
1:2048

1:1024

1:512

1:256

1:128

1:64

0

27

89

174

t (Tage)

Sperma-Inj. (1cm²0,5ml)
(Bei Sensibilisierung
jeweils +0,5ml
Freund'sches Adjuvans)

Prednisolon-Inj.
(1cm²0,5mg)

Sensibilisierung

1.Boosterung

2. Boosterung

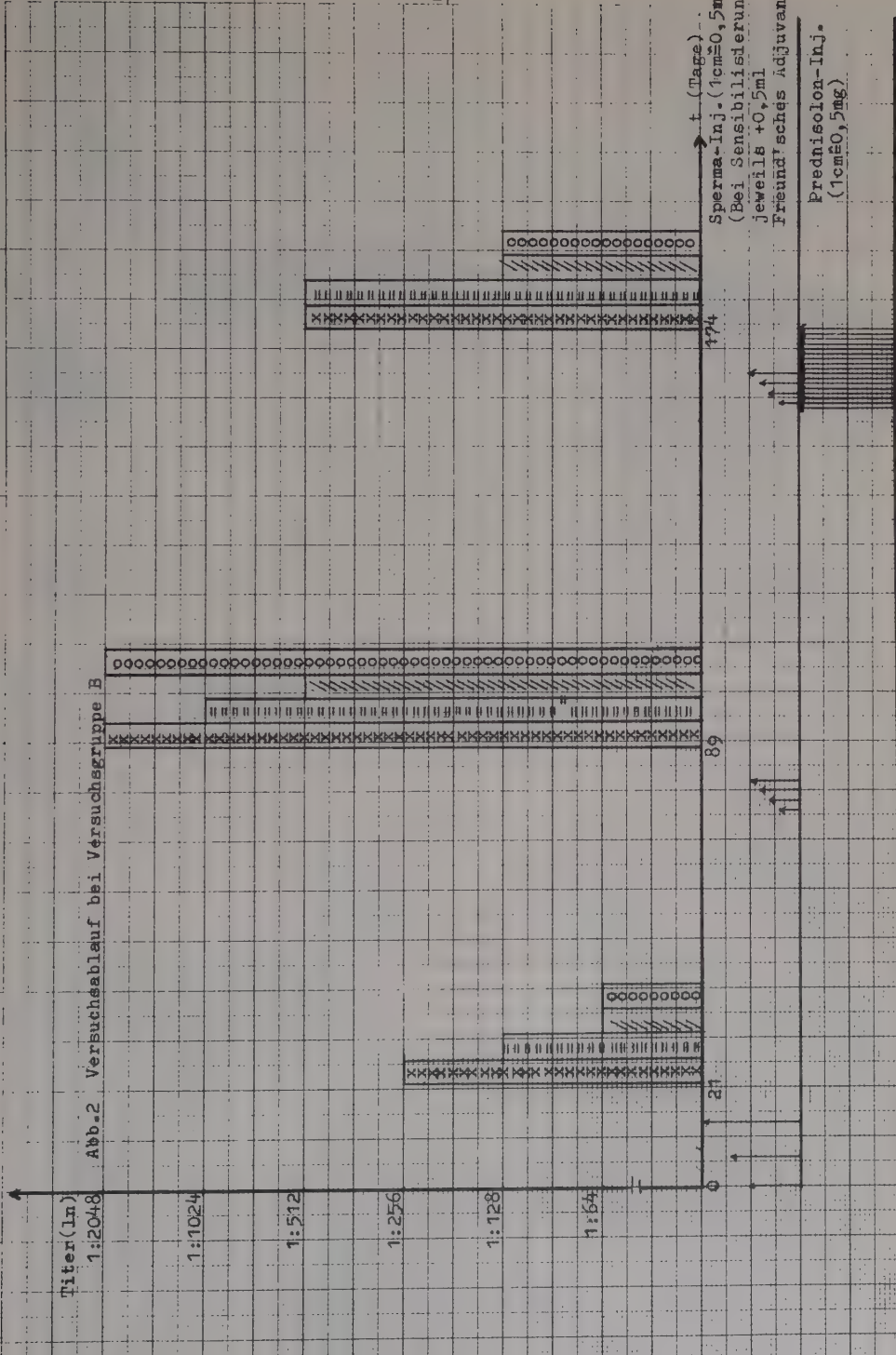
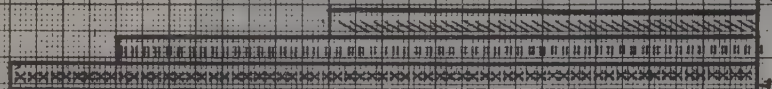
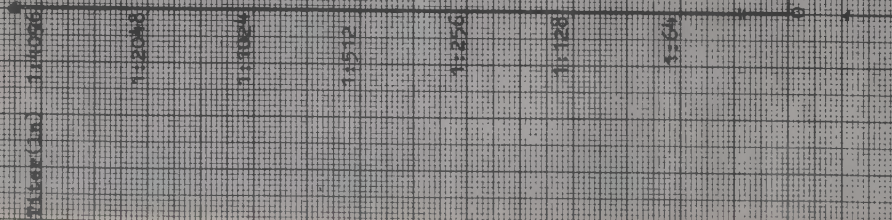


Abb. 5 Versuchsschema bei Kontrollgruppe 0



Spezma-Inj. (1cm²0,5ml)
(Bei Sensibilisierung
jeweils +0,5ml
freundliches Adj. (Avans)
NaCl (0,9%)
(1cm²0,5ml)

2. Boostering

1. Boostering

Sensibilisierung

Titern (1ml)

Abb. 4

Mittelwerte der Versuchsgruppe A
nach der 1. und 2. Boostierung

1:2219
1:2048

1:1408

1:1024

1:643

1:512

1:380

1:256

1:128

1:64

Abb. 5

Mittelwerte der Versuchsgruppe B
nach der 1. und 2. Boostierung

Abb. 6

Mittelwerte der Kontrollgruppe C
nach der 1. und 2. Boostierung

1:2219
1:2048

1:1408

1:1024

1:643

1:512

1:380

1:256

1:128

1:64

174 t (Tage)

Sperma-Inj. (1cm²
0,5ml)

Prednisolon-Inj.
(1cm²±0,5mg)

Prednisolon-Inj.
(1cm²±0,5ml)

IV. Diskussion des Ergebnisses

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, Aufschluß zu erhalten über eine mögliche Suppressionswirkung der Glukokortikoide auf spermagglutinierende Antikörper. Das Ergebnis der experimentellen Arbeit weist auf einen Zusammenhang zwischen der Applikation von Prednisolon und einem deutlichen Absinken bzw. Nichtansteigen des Titers während einer Boosterinjektion mit Spermatozoenantigenen hin. Dabei scheint eine direkte Proportionalität zu bestehen, d. h. der Effekt war bei einer Gabe von 0,2 mg/kg KG Prednisolon nicht so deutlich ausgeprägt wie bei einer Dosis von 1,0 mg/kg KG Prednisolon.

Es handelt sich bei diesem Ergebnis um ein tierexperimentelles Resultat, das wesentlich von der gewählten Spezies Kaninchen beeinflusst ist. Nach Long (Lit. bei 42) sprechen Tierarten, die selbst Glukokortikoide produzieren (wie z.B. Affen, Meerschweinchen) auf das Hormon weniger an, d.h. sie sind ihm gegenüber relativ resistent, im Gegensatz zu den Tierarten (z.B. Ratten, Kaninchen), die wenig oder gar keine Glukokortikoide produzieren und als "kortisonempfindlich" bezeichnet werden.

Eine Erklärung für das verminderte Ansprechen auf die 2. Boosterinjektion bei den Gruppen A und B könnte nach einer Theorie über den Wirkmechanismus der Glukokortikoide darin liegen, daß es über die Hemmung der DNA und RNA, insbesondere der ribosomalen RNA (12, 36) zu einer Verminderung der Proteinsynthese, d.h. in diesem Fall der Antikörperbildung kommt. Bedeutsam für das erzielte Resultat ist der Zeitpunkt der Prednisolongabe in Relation zur Spermatozoenzufuhr als Antigenstimulus. Nach Láhoda (37) und Scheiffarth (55) ist der immunsuppressive Effekt des Kortisons am größten bei einer Applikation während der induktiven Phase der Antikörpersynthese. Der günstigste Zeitpunkt liegt 2 Tage vor der Antigenzufuhr; einen Tag nach Antigengabe ist der Glukokortikoideffekt bereits fraglich. Nach Petrányi besteht ein größerer Wirkungszeitraum, er erwartet die maximale Glukokortikoidwirkung wenn 5 Tage vor bis 2 Tage nach der Antigenapplikation das Glukokortikoid verabreicht wird.

Bei der Beurteilung der Agglutinationsergebnisse spielt das angewandte Testverfahren selbst eine nicht unwesentliche Rolle. Mögliche Beeinflussungen ergeben sich aus der subjektiven Ablesemethode und der weitgehenden Abhängigkeit der Spermagglutination vom Test- bzw. Spendersamen. Nach Bandhauer (2) rief ein Serum in einem Spendersamen eine eindeutige Agglutination der Samenfäden hervor, während dasselbe Serum in einem anderen, ebenfalls nach den üblichen Kriterien normalen Samen keine oder nur eine schwache Agglutination erzeugte. Welche Faktoren dafür verantwortlich sind, ist nicht bekannt. Um unspezifische Spermagglutination auszuschließen, wird von verschiedenen Autoren erst eine Titerhöhe von 1:32 als positiv bewertet; dafür wäre eine Übereinkunft auf internationaler Ebene wünschenswert.

Das gewonnene Ergebnis läßt sich nicht einfach auf die Humanmedizin übertragen. Zwar liegt eine Prednisolongabe von 0,2 mg/kg KG noch knapp unter der Cushingschwelle (15 mg/70kgKG/die), aber bereits hier sind die Nebenwirkungen des Prednisolons nicht mehr zu vernachlässigen. Wie Kaninchen und Ratte ist auch der Mensch nicht kortisonempfindlich, so daß die Höhe der für einen Effekt notwendigen Dosis äußerst fraglich erscheint. Die relative Kortisonunempfindlichkeit des Menschen könnte somit eine mögliche Erklärung für die Mißerfolge bei der Anwendung von Glukokortikoiden zur Senkung eines Spermagglutinin-titers sein, von denen Bandhauer (2) und Rümke (49) berichten.

Das Ergebnis der experimentellen Untersuchungen zeigt, daß höhere Kortikoiddosen bei Kaninchen keinen Boostereffekt erkennen lassen im Gegensatz zur Kontrolle. Daher liegt der Schluß nahe, daß die bisherige beim Menschen durchgeführte Therapie zu niedrig dosiert und deshalb kein Absinken des Antikörper-Titers zu beobachten war. Eine höhere kurzfristige Dosierung in Form einer Stoßtherapie bringt möglicherweise beim Menschen therapeutische Erfolge. Auch die Anwendung von anderen Glukokortikoiden oder Kombinationen mit anderen Immunsuppressiva könnte eine neue therapeutische Möglichkeit der immunologisch bedingten Infertilität eröffnen.

V. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit der Frage einer möglichen Suppressionswirkung der Glukokortikoide auf die Bildung von spermagglutinierenden Antikörpern. Deshalb wurden Untersuchungen an Kaninchen durchgeführt, um zu überprüfen, inwieweit Glukokortikoide bei Boosterinjektionen mit Sperma-Antigenen die Bildung von spermagglutinierenden Antikörpern unterdrücken können.

Das Ergebnis der experimentellen Arbeit weist auf einen Zusammenhang zwischen der Prednisolonapplikation und einem deutlichen Absinken bzw. Nichtansteigen des Titers während der Boosterung mit Spermatozoen-Antigenen hin. Der erzielte Suppressionseffekt war bei einer Dosis von 1,0 mg/kg KG Prednisolon (Gruppe B) noch signifikanter als bei 0,2 mg/kg KG Prednisolon (Gruppe A). So fiel in der Gruppe B der mittlere Agglutinationstiter von 1:1408 nach der 1. Boosterung auf die mittlere Titerhöhe von 1:320 nach der 2. Boosterung, wo die der Gruppe B entsprechende Prednisolonzufuhr erfolgt war; bei der Gruppe A (0,2 mg/kg KG) von 1:1024 auf 1:643. Im Gegensatz dazu steht das deutliche Ansteigen des mittleren Agglutinationstiters der Kontrolle C nach der 2. Boosterung, wo keinerlei Prednisolongabe erfolgte: Hier betrug der mittlere Titer nach der 1. Boosterung 1:512, nach der 2. Boosterung 1:2219. Von entscheidender Bedeutung für die Suppressionswirkung war neben der gewählten Tierart der Zeitpunkt der Prednisolongabe in Beziehung zur Spermatozoenzufuhr als Antigenstimulans. Die Prednisolonapplikation erfolgte zum günstigsten Zeitpunkt und war so während der induktiven Phase der Antikörpersynthese voll wirksam.

Die Ergebnisse zeigen möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Therapie der immunologisch bedingten Infertilität in der Humanmedizin auf: Eine kurzfristige Hochdosierung in Form einer Stoßtherapie bringt eventuell bessere therapeutische Erfolge als bisher. Auch die Anwendung anderer Glukokortikoide und die Kombination mit anderen Immunsuppressiva ist zu erwägen.

VI. Literaturverzeichnis

- 1 Bandhauer, K.: Immunologische Fertilitätsstörungen des Mannes
Allergie und Immunologie, 18, 125-130 (1972)
- 2 Bandhauer, K.: Immunreaktionen bei Fertilitätsstörungen des
Mannes - Urol.int., 21, 247-282 (1966)
- 3 Basili, F.: Immunological Aspermatogenesis in Man
J.Reprod.Fertil, 21, 29-35 (1970)
- 4 Baskin, M.J.: Temporary sterilization by injection of human
spermatozoa - Am.J.Obstet.gyn., 24, 892-894 (1932)
- 5 Boettcher, K.: Agglutination of Spermatozoa by human
Andrologic, 5, 265-275 (1973)
- 6 Brannen, G.E. et al: Immunologic Implication of Vasectomy:
I. Cell-mediated Immunity - Fertil.and Steril., 25, 508-514 (1974)
- 7 Brannen, G.E. et al: Immunologic Implication of Vasectomy:
II. Serum-mediated Immunity - Fertil.and Steril., 25, 515-520 (1974)
- 8 Brendel, W.: Autoimmunerkrankungen, -Klinik und Therapie-
283-292, Schattauer Verlag Stuttgart (1969)
- 9 Brendel, W.: Autoimmunerkrankungen, -Klinik und Therapie-
Biochemische Grundlagen der medikamentösen immunsuppressiven
Therapie, Thieme Verlag Stuttgart (1969)
- 10 Donat, H.: Zur Spermaimmunität der Frau - Allergie und
Immunologie, 18, 121-125 (1972)
- 11 Dontenwill, W., Hilscher: Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Wirkung hoher Dosen Kortison und ALTH
Klin.Schr., 33, 725 (1955)
- 12 Drings, P., Fölsch, E., Drews, J.: Die Wirkung von Prednisolon
auf die Synthese von RNS und DNS in PHS-stimulierten Lymphozyten
Z.ges.exp.Med., 153, 35-50 (1970)
- 13 Feldman, J.D.: The in vitro reaction of cells to adrenal
cortical steroids with special reference to Lymphocytes.
Endocrinol., 46, 552 (1950)
- 14 Fikentscher, R., Adam-Shirvani, E.: Fertilitäts- und Sterili-
tätsprobleme aus der Sicht des VII. Weltkongresses in Tokio
Geburtsh.u.Frauenheilk., 32, 365-371 (1972)
- 15 Frenger, W., Scheiffarth, F.: Immunohämatologie (Fortschritte
der Immunitätsforschung, Bd. 3)
Steinkopff Verlag Darmstadt (1961)
- 16 Germuth, F.S., Ojoma, J., Ottinger, B.: Mechanism of action
of 17-hydroxy-11dehydro-corticosteron (compound E) and of
adreno-corticotropic hormone in experimental hypersensitivity
in rabbits. - J.Exper.Med., 94, 139-170 (1951)

- 17 Glick, B.: Cortison, Age and Antibody-Mediated Immunity
Int.Arch.Allergy, 43, 766-771 (1972)
- 18 Günther, E.: Die Spermaimmunität der Frau -Eine Literatur-
übersicht- Zschr.ärztl.Fortbild., 63, 747-752 (1969)
- 19 Günther, E.: Die immunologisch bedingte Orchitis
Andrologie, 4, 157-160 (1972)
- 20 Günther, E.: Immunreaktionen gegen Spermien und ihre
klinische Bedeutung - Derm.Mschr., 158, 9-13 (1972)
- 21 Günther, E.: Immunologische Aspekte der männlichen Infertilität
Hautarzt, 20, 433-438 (1969)
- 22 Günther, E.: Zur Pathogenese der Autoantikörper gegen Spermien
Derm.Mschr., 157, 381-390 (1971)
- 23 Haensch, R.: Spermatozoen-Autoimmunphänomene bei Genital-
traumen und Verschlussazoospermie
Andrologie, 5, 147-152 (1973)
- 24 Henderson, C., Fischel, R.E., Loeb, N.: Suppression of liver
DNA Synthesis by Cortisone - Endocrinology, 88, 1471 (1971)
- 25 Hofmann, K., Grimm, J.: Einfluß der Kortikoide auf die
immunologischen Vorgänge bei Autoaggressionskrankheiten des
Blutes im Kindesalter - Zschr.inn.Med., 25, 143-146 (1970)
- 26 Humphrey, J., White, R.G.: Kurzes Lehrbuch der Immunologie
Thieme Verlag Stuttgart (1971)
- 27 Ingle, D.I., Kendall: Atrophy of the adrenal cortex of the
rat produced by the administration of large amounts of cortisone
sciena, 86, 245 (1957)
- 28 Jacobi, J., Böttcher, A.: Über Wirkungen und Nebenwirkungen
der Kortikosteroide - Therapiewoche, 18, 1475-1482 (1971)
- 29 Jarpa, D.: Untersuchungen über die Hemmung der Spermiogenese
durch Depot-Gestagen - Andrologie, 1, 107-112 (1969)
- 30 Jones, W.R.: Immunological Aspect of Fertility
Med.J.Austr., 2, 486-489 (1971)
- 31 Kaufmann, J., Klein, P.M.: Die operative Behandlung männlicher
Fertilitätsstörungen - Therapiewoche, 11, 888-893 (1972)
- 32 Kelling, H.W., Friegel, G.: Die Anwendung von Kortikoiden und
anabolen Substanzen in Klinik und Praxis
Enke Verlag Stuttgart (1962)
- 33 Kibrick, Belding, Merrill: Methods für the Detection of Antibodies
against Mammalian Spermatozoa. II. Gelatin Agglutination Test
Fertil.and Steril., 3, 430-438 (1952)

- 34 Kolodny, R.C.: Sperm-Agglutinating Antibodies in Infertility
Obstet.Gynecol., 40, 450-451 (1972)
- 35 Krieg, H., Reißmann, G.: Immunologische Ursachen der Sterilität
Zschr.Allgem.Med./Der Landarzt, 27, 1381-1384 (1971)
- 36 Kummer, D., Ochs, H.-D.: Cytostatischer Wirkungsmechanismus
von Kortisol und verwandten Steroiden
Zschr.ges.exp.Med., 147, 291-310 (1968)
- 37 Láhoda, F.: Moderne Gesichtspunkte der immunsuppressiven Therapie
Med.Mschr., 25, 61-65 (1971)
- 38 Landes, E., Müller, H.: Männliche Fertilitätsstörungen -
Prophylaxe, Diagnostik und Therapie aus andrologischer Sicht
Fortschr.Med., 91, 163-166 (1973)
- 39 Loew, H., Kock, F.: Studien zur experimentellen antikörper-
bildung unter dem Einfluß von Cyclophosphamid und Kortison
Arzneim.Forsch., 22, 1956-1958 (1972)
- 40 Meyhöfer, W., Krause, W.: Unterdrückung spermagglutinierender
Autoantikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek^R)
Hautarzt, 24, 551-552 (1973)
- 41 Meyhöfer, W., Krause, W.: Aktennotiz zum Beitrag "Unterdrückung
spermagglutinierender Antikörper im Serum durch Azathioprin (Imurek^R)"
Hautarzt, 24, 551 (1973)
- 42 Oehling, A.: Immunsuppressive Wirkung der Kortikosteroide auf
die Antikörperbildung - Allergie u.Asthma, 15, 258-267 (1969)
- 43 Petrányi, Gy.: The effect of single large dose Hydrocortisone
treatment on IgM and IgG Antibody Production
Immunology, 21, 151-158 (1971)
- 44 Petzoldt, D.: Immunologische Fertilitätsstörungen des Mannes
Hautarzt, 23, 291 (1972)
- 45 Raum, H.R.: Immunfluoreszenzuntersuchungen an Spermatozoen
Inaug.Diss., München (1971)
- 46 Rümke, Ph., Hellinga, G.: Autoantibodies against Spermatozoa
in steril men - Am.J.Clin.Path., 32, 357-361 (1959)
- 47 Rümke, Ph.: Autoantikörperbildung gegen Spermatozoen infolge
Extravasation von Spermatozoen ins Interstitium der Epididymis
älterer Männer - Schweiz.med.Wschr., 101, 1439-1441 (1971)
- 48 Rümke, Ph.: Klinische Aspekte der Autoimmunität gegen Sperma-
tozoen beim Menschen - Arzneim.Forsch., 20, 174-181 (1970)
- 49 Rümke, Ph.: Autoimmunität gegen Spermatozoen und Unfruchtbarkeit
des Mannes - Andrologie, 4, 191-200 (1972)

- 50 Rümke, Ph., Hellinga, G.: Autospermagglutinins, a cause of infertility in men - Ann.N.Y.Acad.Sci., 124, 696-701 (1965)
- 51 Rümke, Ph.: Antigenicity of Spermatozoa, Reprint from Textbook of Immunopathology, Vol.II, 665-668, Grune & Stratton, New York - London (o.J.)
- 52 Rümke, Ph., v.Amstel, N., Messer, E.N., Bezemer, P.D.: Prognosis of fertility of men with Spermagglutinins in the Serum Fertil.and Steril., 25, 393-398 (1974)
- 53 Rümke, Ph.: Autoantibodies against Spermatozoa in infertile men J.Reprod.Fert., 21, 169-180 (1974)
- 54 Scheiffarth, F.: Autoimmunisierungsprozesse - Wesen, Erkennung und Behandlung - Fortschr.Med., 87, 797-801 (1969)
- 55 Scheiffarth, F.: Immunologie und Immuntherapie in der Praxis -Die Therapie mit immunsuppressiven Substanzen- Therapiewoche, 7, 523-527 (1971)
- 56 Schmidt, G.: Statistischer Beitrag zum Fertilitätsproblem Inaug.Diss., München (1966)
- 57 Willi, F.: Glukokortikoide, Wirkungen und Nebenwirkungen Inaug.Diss., München (1966)

Lebenslauf

Am 19.11.1946 wurde ich, Johannes Hain, Sohn des Oberamtsrats Georg Hain und seiner Ehefrau Katharina, geb. Noparlik in Hohenwart geboren.

Ab 1953 besuchte ich in Augsburg 5 Jahre die Volksschule, anschließend 9 Jahre das Humanistische Gymnasium bei St. Stephan, das ich 1967 mit dem Reifezeugnis verließ.

An der Ludwig Maximilians-Universität München wurde ich im Sommersemester 1968 in der medizinischen Fakultät für das Fach Zahnheilkunde immatrikuliert und legte hier im Sommer 1970 die zahnärztliche Vorprüfung und nach dem Wintersemester 1972/73 das zahnärztliche Staatsexamen mit Erfolg ab. Im August 1973 erhielt ich meine Approbation als Zahnarzt.

Von Oktober 1973 bis Dezember 1974 leistete ich in Ulm meinen Wehrdienst ab. Seit Januar 1975 bin ich in Stuttgart als Assistent tätig.



